1. ANATOMIA FUNCŢIONALĂ A RINICHILOR

Omul este supus permanent unor agresiuni exogene, precum şi variaţiilor propriului metabolism. În ciuda fluctuaţiilor permanente în jurul valorilor ideale, compoziţia mediului intern (constituit din fluidele intra şi pericelulare) este menţinută constantă printr-o reglare complexă, definind homeostazia mediului intern.

Mediul intern este ultrafiltrat la nivelul suprafeţei capilarelor glomerulare ale rinichilor şi ulterior, de-a lungul tubilor uriniferi, suferind numeroase ajustări (obligatorii sau/şi selective), modulate de influenţe hormonale. Nefronii reprezintă o interfaţă între mediul intern şi mediul exterior. Urina eliminată în fiecare minut are o compoziţie variabilă şi diferită de a plasmei sangvine, contribuind astfel la menţinerea stabilă a mediului intern.

Rinichiul reprezintă o ţintă pentru numeroşi factori potenţiali de agresiune, cum ar fi: anomalii genetice, obstacole, infecţii, unele medicamente, toxice, anomalii de circulaţie şi ale echilibrului hidroelectrolitic, anomalii de hemostază, numeroase afecţiuni autoimune. Vulnerabilitatea diferitelor structuri ale rinichilor se evidenţiază mai ales în situaţiile acute, cum sunt modificările debitului sanguin renal, ischemia prelungită renală cu repercursiuni asupra tubilor uriniferi, acţiunea unor toxice şi droguri cu eliminare renală asupra interstiţiului renal, sensibilitatea glomerulilor în unele boli cu mecanism imun.

În patologia cronică există o toleranţă funcţională deosebită a nefronilor, astfel că dezordini semnificative ale diferitelor funcţii renale apar doar după distrugerea a 60-90% din populaţia nefronică. Populaţia nefronică restantă sănătoasă prezintă în acest context modificări funcţionale adaptative.

Leziunile renale apărute secundar diferitelor agresiuni pot fi *reversibile*, compatibile cu o reparaţie celulară, funcţia renală redevenind normală sau, din contră, *ireversibile*, secundare unui proces de scleroză glomerulară şi fibroză interstiţială care, independent de agresiunea iniţială, se poate autoagrava în timp. Autoagravarea leziunilor este favorizată de diferiţi factori: sexul masculin, presiunea arterială ridicată, tipul de nefropatie, factorii metabolici, nutriţionali. În condiţiile în care pacienţii şi-au pierdut toţi nefronii, pot beneficia de supleerea funcţiei renale prin dializă sau transplant renal.

I. Principalele funcţii ale rinichiului sunt**:**

1. funcţia *excretorie*: prin ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbţie şi secreţie tubulară se asigură eliminarea substanţelor azotate şi a altor constituenţi (toxine sau droguri); ultrafiltratul glomerular nu conţine în mod normal proteine;

2. funcţia de *reglare* a compoziţiei, volumului fluidelor corpului şi a echilibrului acido-bazic;
3. funcţia *endocrină*: rinichiul este locul de secreţie a unor hormoni (renină, eritropoietină, vitamina D_3 activă), de degradare a unor hormoni polipeptidici, sau locul unde acţionează hormoni secretaţi în alte organe.

II. Anatomia renală

Rinichii sunt organe pereche, situate retroperitoneal, în regiunea lombară, de o parte şi de alta a coloanei vertebrale. Lungimea rinichilor se întinde pe trei vertebre şi jumătate, polul superior plasându-se la nivelul T_{12}, iar polul inferior la nivelul L_3. Conturul lateral extern este convex, în timp ce partea medială este concavă, avînd în centru zona hilară. Hilul primeşte vase de sânge, limfatice şi nervi; la nivelul hilului este situat sinusul renal, în care se deschide ureterul, formând pelvisul renal. Dimensiunile rinichiului sunt de 11-12 cm în lungime, 5-7 cm în lăţime, 2-3 cm în grosime, iar greutatea este de 125 – 170 g pentru fiecare rinichi; aceste dimensiuni se corelează cu aria suprafeţei corporale. Rinichii sunt în contact cu diafragmul şi se deplasează odată cu respiraţia. Sunt înveliţi într-o capsulă fibroasă înconjurată de grăsimea perirenală.

Rinichiul este alcătuit din *parenchim* şi *sistemul colector*. Pe secţiune frontală, la nivelul parenchimului se delimitează o zonă corticală externă şi o zonă medulară internă.

Zona corticală externă (cortexul) se întinde de la capsulă până la bazele piramidelor Malpighi. La adult, grosimea medie a cortexului este de 14 mm şi cuprinde o zonă îngustă subcapsulară, lipsită de corpusculi Malpighi (*cortex corticis*) şi cortexul subjacent, bogat în corpusculi Malpighi (*labirintul*).

Zona medulară se întinde de la baza piramidelor până la papile; fiecare rinichi are 10-18 piramide conice (*piramide Malpighi*), cu aspect striat. Piramida prezintă o bază şi o papilă care bombează în lumenul unui calice mic. De la baza fiecărei piramide se proiectează prelungiri radiare medulare cu vârfurile spre exterior – *piramidele Ferrein*, în jur de 500 pentru fiecare piramidă Malpighi. Piramidele sunt separate unele de altele printr-o bandă de ţesut cu aspect asemănător labirintului, numită *coloana Bertin.* Teritoriul centrat de o piramidă Malpighi limitată lateral printr-o linie care trece prin mijlocul unei coloane Bertin, constituie un **lob renal**. Teritoriul centrat de o piramidă Ferrein constituie un **lobul renal**. (**vezi figura 1**)

Loc pt. Figura 1

Sistemul colector cuprinde calicele, formaţiuni în formă de pâlnie în care drenează piramidele renale; vârfurile piramidelor formează papila renală în care intră calicele minore. Fiecare papilă prezintă 15-20 de mici perforaţii, formînd *area cribrosa*. *Calicele minore*, în număr de 8-10, dau naştere la 2-3 *calice majore*. Calicele majore se unesc şi formează *pelvisul renal*. Pelvisul renal drenează în ureter, care conectează rinichiul la vezica urinară.

Nefronul reprezintă *unitatea structurală şi funcţională a rinichiului* şi este alcătuit din *corpusculul renal, tubul proximal, ansa Henle şi tubul distal*. Fiecare nefron se prelungeşte cu un *tub colector* care se leagă cu *canalul colector*. Canalul colector nu face parte din nefron, deoarece embriologic derivă din mugurele ureteric, în timp ce nefronul derivă din blastemul metanefric. Fiecare rinichi conţine între 300.000 şi 1.200.000 de nefroni. (**vezi figura 2**)

Loc pt. Figura 2

Corpusculul renal (sau corpusculul Malpighi) are doi poli, un pol vascular şi un pol urinar. La polul vascular pătrunde *arteriola aferentă* care se împarte în 4-6 ramuri, drenate apoi de *arteriola eferentă* care părăseşte polul vascular. La polul urinar, camera urinară se deschide în tubul proximal. ***Corpusculul renal este alcătuit din glomerul, capsula Bowman şi aparatul juxta glomerular.*** **(vezi figura 3)**

Loc pt. Figura 3

Glomerulul este format dintr-o reţea capilară; fiecare capilar reprezintă o ansă vasculară, dispusă între două arteriole realizând o *reţea admirabilă*. Capilarele sangvine se înfăşoară în jurul axelor mezangiale, alcătuite din *matricea mezangială*.

Capsula Bowman are două foiţe, foiţa parietală şi foiţa viscerală, care delimitează camera urinară. Foiţa *viscerală* a capsulei Bowman (epiteliu podocitar) înveleşte capilarele glomerulare şi suporturile lor. Foiţa *parietală* (epiteliu pavimentos simplu) se sprijină pe membrana bazală, la polul vascular se răsfrânge şi se prelungeşte cu foiţa viscerală; la polul urinar se continuă cu epiteliul tubului proximal.(**vezi figura 4**)

Loc pt. Figura 4

Formarea urinii începe la nivelul barierei de filtrare glomerulară, cu o suprafaţă de 0,27 mp pentru fiecare rinichi. Filtrul glomerular este alcătuit din trei straturi: *endoteliu fenestrat* (celulele endoteliale prezintă pori de 70-100 nm diametru*), membrana bazală glomerulară* şi *epiteliu podocitar* (**vezi figura 5**). Această structură complexă este permeabilă

Loc pt. Figura 5

pentru apă şi moleculele mici, dar reţine cea mai mare parte a proteinelor şi alte molecule mai mari, precum şi elementele figurate ale sângelui.

Membrana bazală glomerulară este o structură fibrilară densă, cu o grosime de 350 nm şi reprezintă singura barieră anatomică între sânge şi urină. Este mărginită de o parte de **endoteliul** fenestrat al capilarelor şi, de cealaltă parte, de **învelişul podocitar**. Membrana bazală glomerulară are trei straturi cu densitate optică diferită: un strat mijlociu dens (*lamina densa*) şi două straturi cu densitate optică joasă, situate de o parte şi de alta a laminei densa (*lamina rara internă* şi *lamina rara externă*). Membrana bazală glomerulară conţine colagen de tip IV şi V, proteoglicani şi laminină. Proteoglicanii (heparan sulfatul) conferă încărcătură negativă a membranei bazale. Din cauza sarcinilor negative, filtrarea albuminelor este împiedicată la omul sănătos.

Epiteliul podocitar (foiţa viscerală a capsulei Bowman) este format din celule voluminoase (podocitele**)** care prezintă prelungiri citoplasmatice de ordinul 1, 2 şi 3. Prelungirile de ordinul 1 corespund *proceselor majore*, iar cele de ordinul 3, corespund proceselor minore sau *pedicelelor*. Podocitul se sprijină pe membrana bazală glomerulară prin extremitatea pedicelelor. Spaţiul dintre pedicelele adiacente este numit *fantă de filtrare* („slit pore") şi este obturat de o membrană subţire numită *diafragmă*. Aceasta conţine o proteină (nefrina) care constituie elementul cheie în bariera de filtrare. Procesele pediculate au la suprafaţa lor un înveliş încărcat negativ, bogat în acid sialic, cu rol important în menţinerea structurii şi funcţiei normale a barierei de filtrare. Îndepărtarea acestui strat anionic de pe suprafaţa pedicelelor produce dispariţia pedicelelor şi înlocuirea lor printr-o bandă continuă de citoplasmă situată de-a lungul membranei bazale glomerulare. Modificări similare (ştergerea sau fuziunea pedicelelor) sunt remarcate în condiţiile apariţiei unei proteinurii.

Mezangiul glomerular reprezintă suportul structural pentru capilarele glomerulare şi este alcătuit din *celulele mezangiale* şi *matricea mezangială*. Celulele mezangiale se comportă ca celule musculare netede şi prezintă proprietăţi contractile, dar şi fagocitare.

Aparatul juxtaglomerular (AJG – **figura 6**) este situat la polul vascular al corpusculului Malpighi şi este alcătuit din glomus, macula densa şi lacis. Aceste structuri sunt în interrelaţie şi asigură reglarea presiunii arteriolare glomerulare. **Glomusul** este o structură localizată în peretele arteriolei aferente, înaintea diviziunii ei şi este reprezentat de celule musculare netede ale mediei, modificate, şi caracterizate prin: ergastoplasmă abundentă, granule de secreţii glicoproteice (precursori de renină), miofilamente, care le dă caracterul de celule glandulare şi contractile (celule mioepitelioide). Glomusul primeşte numeroase terminaţii nervoase simpatice. **Macula densa** este situată la nivelul tubului contort distal, în zona de contact al acestuia cu polul vascular al corpusculului Malpighi. Celulele tubului contort distal de la acest nivel devin mai înalte şi mai înguste, cu prelungiri citoplasmatice bazale care se insinuează între celulele mioepitelioide ale glomusului. **Lacisul** este reprezentat de mezangiumul extra-glomerular, situat între macula densa şi cele două arteriole glomerulare. Este constituit din mai multe straturi de celule mezangiale, cu proprietăţi contractile.

Loc pt. Figura 6

Rolul AJG este de a corecta o eventuală diminuare a presiunii arteriolare. Detectarea unei scăderi a presiunii arteriolare se face la nivelul **baroreceptorilor** (*celulele glomusului arteriolei aferente*)**. Chemoreceptorii** (*celulele maculei densa a TCD*) detectează variaţiile volumului şi/sau a compoziţiei urinii. Ca răspuns la aceşti stimuli se secretă renina de către celulele glomusului. Celulele lacisului modulează şi transmit semnalele emise de celulele maculei densa către celulele glomusului şi la celulele mezangiale din tijele glomerulului. Contracţia celulelor mezangiale (pe care se sprijină direct capilarele glomerulare) modifică dispoziţia spaţială a capilarelor şi de aici presiunea hidrostatică intracapilară. Concentraţia de NaCl de la nivelul maculei densa reglează fluxul sanguin glomerular printr-un mecanism numit *feedback tubulo-glomerular*.

III. Filtrarea glomerulară

Elaborarea urinii primitive se realizează prin traversarea fluidului plasmatic din capilarele glomerulare către spaţiul urinar, la nivelul „membranei de filtrare". Aceasta este constituită din **endoteliu capilar** (de partea sangvină), **membrana bazală glomerulară** şi **prelungirile citoplasmatice ale podocitelor** care se sprijină pe membrana bazală glomerulară. Această barieră dublă, structurală şi electro-chimică, nu lasă să treacă proteinele sau substanţele cu greutate moleculară egală sau mai mare de 70000 daltoni.

Factorii care reglează filtrarea glomerulară sunt:

- echilibrul presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarul glomerular;
- presiunea hidrostatică intratubulară (crescută în caz de obstrucţie a căii excretorii);
- debitul sangvin care traversează glomerulul;
- permeabilitatea suprafeţei glomerulare (poate varia sub influenţa angiotensinei II);
- tonusul arteriolelor aferente şi eferente.

Presiunea eficace de filtrare rezultă din**:**

PF = PCG – (PCB + POCG)

- PF = presiunea eficace de filtrare (mmHg) **10 mmHg**
- PCG = presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare **60 mmHg**
- POCG = presiunea oncotică a proteinelor în capilarele glomerulare **30 mmHg**
- PCB = presiunea hidrostatică în capsula Bowman **20 mmHg**

Trebuie luat în calcul şi *coeficientul de ultrafiltrare* (Kf); acesta ţine cont de permeabilitatea peretelui capilar şi suprafaţa de filtrare.

- Filtrarea glomerulară = PF x Kf

Mecanismele de autoreglare asigură constanţa debitului sanguin renal şi a filtrării glomerulare pentru un interval larg de presiuni arteriale sistolice sistemice (80-200 mm Hg). Când PAS se reduce sub 80 mmHg survine o diminuare a fluxului sanguin renal şi a filtrării glomerulare. Zilnic sunt elaboraţi 180 l de ultrafiltrat glomerular (120 ml/min). În reglarea debitului sanguin renal şi a filtrării glomerulare intervin:

- *contractilitatea mezangiului* care este declanşată prin stimularea receptorilor de către agenţi vasoactivi. Aceasta duce la variaţii ale suprafeţei de filtrare, diminuând coeficientul de ultrafiltrare;
- *angiotensina II* cu un rol important, prezenţa sa ubicuitară sistemică sau locală exprimându-se prin acţiunea sa la nivelul numeroşilor receptori vasculari, tubulari şi chiar interstiţiali.

Circulaţia renală este bine reprezentată: 25% din debitul cardiac trece în fiecare minut prin cele două artere renale. Debitul sanguin renal (DSR) este de 1200 ml/min pentru un debit cardiac (DC) de 5 litri/min, iar debitul plasmatic renal este în jur de 600 ml/min. Acest debit perfuzează 300 g parenchim renal, reprezentând debitul cel mai crescut din organism pe minut şi pe gram de ţesut (exceptând tiroida).

Artera renală ajunge în hilul renal unde se divide în mai multe *artere interlobare* care parcurg coloanele Bertin. La nivelul bazei piramidelor Malpighi artera interlobară se curbează şi dă naştere *arterelor arcuate*; din acestea emerg *arterele interlobulare* (artere radiale corticale), dispuse între piramidele Ferrein. Din artera radială corticală iau naştere arteriolele aferente ale corpusculilor Malpighi. Arteriolele eferente ale glomerulilor corticali se capilarizează peritubular şi drenează ulterior într-o venă corticală. Arteriolele eferente ale glomerulilor juxta-medulari dau naştere la vasa recta, situate în piramide şi dispuse între porţiunile rectilinii ale tubului urinifer. Aceste vasa recta sunt permeabile pentru apă şi sodiu şi participă la menţinerea gradientului cortico-medular. Sângele va trece succesiv în venele radiale corticale, venele arcuate, venele interlobare şi în final în venele renale. (**vezi figura 7**)

Loc pt. Figura 7

Rinichiul are o bogată inervaţie simpatică. Nervii simpatici însoţesc arterele renale şi arteriolele glomerulare şi se distribuie la nivelul pereţilor arteriolari, la aparatul juxta-glomerular şi la polul bazal al unor tubi.

IV. Funcţiile tubulare (fiziologia tubulară)

După elaborarea urinii primitive, aceasta suferă la nivelul tubilor procese de reabsorbţie şi/sau de secreţie care se pot realiza printr-un

- mecanism activ situat în celulele diferitelor segmente ale tubului sau
- mecanism pasiv (*gradient de concentraţie*).

Componentele tubulare ale nefronului sunt reprezentate de *tubul proximal, ansa Henle, tubul contort distal.*

1. Tubul proximal are o lungime de 14-15 mm (lungimea unui nefron este de 2-5 cm) şi un diametru de 50-60 μ. Lumenul tubului proximal este mărginit de celule care prezintă la polul apical microvilozităţi citoplasmatice care realizează o „margine în perie", ceea ce conferă acestei suprafeţe o capacitate sporită de schimb între celulele tubului contort şi urina primitivă. Membrana apicală este acoperită de un înveliş de glicocalix bogat în enzime, capabile de a scinda molecule şi a permite transportul lor transmembranar. Membrana citoplasmatică bazală şi laterală prezintă numeroase invaginaţii bogate în mitocondrii; aceste prelungiri se interdigitează şi se reunesc prin joncţiuni strânse cu celulele învecinate şi amplifică suprafaţa de schimb, facilitând reabsorbţia. Tubul proximal este constituit din două părţi: tubul contort proximal (*pars convoluta*) şi tubul drept proximal (*pars recta*.)

a) Tubul contort proximal are ca funcţie esenţială reabsorbţia apei şi a unor solviţi. Are loc o reducere importantă a ultrafiltratului (în proporţie de aproximativ 70%). Această reabsorbţie este izotonică, legată de permeabilitatea importantă şi omogenă a acestui tub pentru apă, NaCl, uree etc. Glucoza este reabsorbită activ şi în intregime în tubul proximal, cu condiţia ca nivelul sanguin să nu depăşească 10 mmol/l. Bicarbonaţii sunt în întregime reabsorbiţi, dacă nivelul plasmatic este < 27 mmol/l.

b) În pars convoluta a tubului proximal sunt reabsorbiţi electroliţi Na^+, K^+, Cl^-, $HCO3^-$, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, aminoacizi, glucoză şi apă. Secreţia de acizi organici şi baze are loc în principal **în pars recta.** Această porţiune este **susceptibilă la injuria nefrotoxicelor** (metale grele şi droguri).

2. Ansa Henle situată în zona medulară, este compusă din următoarele componente: porţiunea dreaptă terminală a tubului proximal, ramul subţire descendent şi ascendent şi ramul ascendent gros**.** Nefronii lungi (20% din nefroni) cu originea în zona juxtamedulară au ansa Henle lungă, vârful ansei ajungând în medulara internă; ei sunt implicaţi în concentrarea urinii. Nefronii cu ansă Henle scurtă (80% din nefroni) au originea în corticala superficială sau medie, vârful ansei ajungând în medulara externă**.** Nefronii scurţi participă la reglarea sodiului. Porţiunile subţiri ale ansei Henle sunt mărginite de un epiteliu pavimentos simplu.

Se descriu patru tipuri de celule care prezintă o permeabilitate diferită pentru apă. Porţiunea largă groasă a ansei Henle corespunde tubului drept distal care are aceeaşi morfologie ca şi tubul contort distal. Ansa groasă ascendentă este numită *segmentul de diluţie*, astfel că transportul de-a lungul acestui segment impermeabil la apă, duce la dezvoltatea unui fluid tubular diluat. Această zonă este şi locul principal de reabsorbţie a Mg^{2+}. La nivelul ansei ascendente groase are loc cotransportul luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$ care este ţinta de acţiune a diureticelor (de tipul furosemidului).

3. Tubul distal are două porţiuni, una rectilinie şi alta contortă, aceasta din urmă intră în relaţie la polul vascular al corpusculului Malpighi cu arteriola aferentă a glomerulului şi cu lacisul, realizând o structură denumită *macula densa*. Lumenul tubului distal este mărginit de un epiteliu cubic simplu care la nivelul maculei densa se modifică, celulele devin mai înalte şi mai înguste cu prelungiri citoplasmatice la polul bazal. La nivelul tubului contort distal se reabsoarbe sodiul sub controlul hormonal al aldosteronului.

Funcţia de concentraţie este consecinţa activităţii enzimatice importante de la nivelul porţiunii largi a ansei Henle şi porţiunii iniţiale a tubului contort distal. Pompa Na-K-ATP-aza prezentă de-a lungul întregului nefron îşi amplifică acţiunea la acest nivel prin cotransportorul luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$. Astfel, Cl^- reabsorbit activ la acest nivel antrenează Na^+ şi transportă NaCl spre ţesutul interstiţial peritubular, în absenţa apei. Rezultă în interiorul acestor segmente o diluţie a urinilor care devin astfel hipotonice. Consecinţele acestor fenomene se evidenţiază în aval şi în amonte de ansa largă Henle. În aval, consecinţele importante sunt manifeste în prezenţa ADH. Partea terminală a tubului distal şi canalul colector cortical devin permeabile pentru apă. Rezultă trecerea apei din aceste segmente spre interstiţiu, dar ureea rămâne în fluidul tubular. Urinile devin astfel izotonice. Mai departe, canalul colector medular devine permeabil la uree şi apă în prezenţa ADH.

Ureea este unul din principalele elemente ale osmolarităţii interstiţiului medular. În prezenţa ADH, ureea este absorbită în canalul colector medular şi ajunge în ţesutul interstiţial medular profund, antrenând şi o cantitate moderată de apă. Ureea suferă un proces de reciclare. Aceasta este preluată prin vasele recta şi ajunge la nivelul anselor Henle scurte din glomerulii corticali, îmbogăţind conţinutul în uree al fluidului care ajunge în tubul distal. Din cauza difuzibilităţii sale, ureea participă puţin la gradientul osmotic şi nu antrenează o cantitate de apă legată osmotic, decât în mică măsură.

Mecanismul de concentrare a urinii explicat prin teoria „multiplicării contracurent" derivă dintr-o analogie fizico-chimică. În acest mecanism sunt implicate structurile medulare tubulare, vasculare şi ţesutul interstiţial. Ramurile descendentă şi ascendentă ale ansei Henle sunt asimilate cu un tub în formă de U (cu fluidul care circulă în direcţii opuse), ramurile fiind separate prin ţesutul interstiţial medular. Între aceste segmente sunt posibile schimburi de apă şi solviţi, date fiind permeabilitatea diferită a celor două ramuri şi raporturile cu structurile vasculare din vecinătate:

- **ramura subţire descendentă** este permeabilă pentru apă şi impermeabilă pentru sodiu şi uree; urinile tubulare devin tot mai hipertonice, dinspre cortex spre medulara profundă;

- **ramura ascendentă subţire** Henle este impermeabilă pentru apă şi uree, dar reabsoarbe NaCl după legile osmozei, ceea ce face ca urinile să piardă din hipertonicitate;
- **ramura ascendentă largă şi tubul contort distal** în porţiunea iniţială sunt impermeabile pentru apă şi uree şi permeabile la sodiu; la acest nivel Cl^-, Na^+ şi K^+ sunt reasorbite activ, şi urinile devin hipotonice;
- **segmentul terminal al tubului distal şi canalul colector cortical** reabsorb apa şi urinile devin izotonice; în prezenţa ADH devin tot mai permeabile pentru apă, dar nu şi pentru uree;
- **canalul colector medular în prezenţa ADH** este permeabil în particular pentru uree, apă, dar şi pentru Na; urina finală devine hipertonică;
- **Vasa recta** (capilare situate în piramide, interpuse între porţiunile rectilinii ale tubului urinar) permit schimburi osmotice cu ţesutul interstiţial medular şi prin intermediul acestuia cu diferitele segmente ale ansei Henle; ele cedează apa ţesutului interstiţial hipertonic şi primesc (pasiv) solviţi din interstiţiu; în consecinţă, plasma din vasa recta descendente devine tot mai hipertonă spre papilă, în timp ce plasma din vasa recta ascendente prezintă o osmolaritate tot mai scăzută, dinspre papilă spre cortex, unde atinge o valoare aproximativ normală.

Urmarea acestor mişcări ale apei şi solviţilor este dezvoltarea unui *dublu gradient*:

- longitudinal , între corticală şi medulară, de aproximativ 500 mOsm;
- transversal, între interstiţiu, fluidul tubular din anumite segmente tubulare (ansa Henle descendentă, canalul colector cortical) şi segmentul larg, ascendent al ansei Henle; acest gradient este în jur de 200 mOsm.

Însumarea schimburilor osmotice transversale are drept rezultat dezvoltarea unui gradient longitudinal cortico-medular, ceea ce justifică termenul de *multiplicare contracurent*.

Dispoziţia paralelă a canalului colector faţă de ansa Henle („în formă de U") permite în prezenţa ADH echilibrarea osmolarităţii fluidului tubular (iniţial izotonic la ieşirea din cortex) cu cea din structurile medularei, de-a lungul traiectului lor descendent. Urina finală de la nivelul papilei prezintă o osmolaritate identică cu osmolaritatea ţesutului interstiţial medular şi a ansei Henle descendente.

Aquaporinele (AQP) sunt proteine ale canalelor de apă, recent descoperite, care sunt responsabile pentru transportul apei prin celulele epiteliale permeabile la apă de la nivelul nefronului sau alte organe. Au fost identificate zece tipuri de aquaporine, din care şase în rinichi. Funcţia exactă a aquaporinelor nu este cunoscută. AQP 7 este localizată la nivelul marginii „în perie" a tubului drept proximal şi este implicată în transportul de

apă şi uree. Din cele şase AQP renale, numai AQP 2 este reglată de ADH. Acest hormon stimulează sinteza şi inserţia AQP 2 la nivelul membranei apicale a celulelor principale din tubul colector şi înlesneşte permeabilitatea pentru apă.

Compoziţia urinii finale

În prezenţa de ADH, urina finală este concentrată. Apa este astfel economisită la maximum de către organism. Osmolalitatea interstiţială medulară, a ansei Henle, a tubului colector şi a urinilor definitive pot urca până la 1200- 1400 miliosmoli/kg, sau de 4 ori osmolaritatea plasmatică. Aceste valori caracterizează fenomenul de antidiureză, cu un minimum de 400-500 ml volum urinar în 24 h,la om.

În absenţa ADH, urinile sunt hipotonice, diluate, realizând o diureză apoasă. Osmolalitatea urinilor se poate reduce până la 50 miliosmoli/kg (1/6 din osmolaritatea plasmatică).

Compoziţia urinii normale este variabilă în funcţie de aportul alimentar zilnic (valori medii şi valori limită dependente de aportul lichidian şi de alimentaţie):

- volum urinar/24 h : 1,5 – 2 litri (500 - 2500)
- Na /24h: 100 – 200 mmol (30-250 - 6-12 g/zi)
- K/ 24h: 60-80 mmol (20-150)
- Uree: 20-30 g (300-500 mmol)
- Densitate: 1015 – 1020 (1003 - 1030)
- Osmolalitate (mOsm/24h) : 600 – 800 (200 - 1200)
- Creatinină: 600-1200 mg (7-15 mg/kg/zi) - valori neinfluenţate de regim, dar legate de masa musculară a individului
- pH: 5-7 (4,6 - 8)
- acid uric/24 h: 600 mg (3,6 mmol) 400-1200 (2,4 – 7,2)
- fosfor/24 h: 650 mg (25 mmol) 450-900 mg (15-30 mmol)
- calciu: B 200-400 mg (5-8 mmol); F 150 – 250 mg (4-6 mmol)
- glucoză: 0
- proteine/ 24 h: <0.05 g

Între reabsorbţia tubulară şi filtrarea glomerulară există interrelaţii:

Balanţa glomerulo-tubulară adaptează reabsorbţia tubulară proximală de Na^+ şi apă la rata filtrării glomerulare, datorită variaţiilor presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarele glomerulare şi la nivelul capilarelor peritubulare. Pentru menţinerea homeostaziei Na^+ şi apei, ori de câte ori apar modificări în rata de filtrare glomerulară, la nivelul tubului proximal, sodiul reabsorbit reprezintă o fracţie constantă (şi nu un volum constant) din cantitatea de Na^+ filtrat.

Retro-controlul tubulo-glomerular este un mecanism prin care rata filtrării glomerulare şi fluxul plasmatic renal se autoreglează; originea sa se găseşte la nivelul tubului distal şi aparatului juxta-glomerular. Celulele maculei densa ale tubului distal sunt în conexiune cu peretele arteriolei aferente care secretă renină şi cu celulele lacisului care se prelungesc prin mezangiumul glomerular. Variaţiile debitului urinar sau concentraţiile în NaCl în tubul distal sunt susceptibile de a influenţa vasomotricitatea arteriolei aferente şi astfel să regleze filtrarea glomerulară a nefronului omolog.

VI. Funcţia endocrină a rinichiului se exercită prin:

- hormoni produşi de rinichi: renina, eritropoietina, vitamina D_3 activă;
- hormoni produşi de rinichi şi de alte organe: prostaglandine, adenozină, oxid nitric, kinină, endotelină, urodilatin;
- hormoni metabolizaţi de rinichi: hormoni tiroidieni, hormoni steroizi, hormoni polipeptidici;
- hormoni care influenţează funcţia renală şi echilibrul hidro-electrolitic: peptidul natriuretic atrial, PTH, ADH, aldosteron.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Renina este secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular. Stimulii majori ai eliberării de renină sunt reprezentaţi de reducerea TA medii, hipovolemia, reducerea nivelului de catecolamine, concentraţia crescută de NaCl în macula densa. Angiotensina II (Ang II) îşi exercită acţiunile prin intermediul receptorilor AT 1 şi AT 2. Ang II este un puternic vasoconstrictor, stimulează secreţia de **aldosteron** şi **catecolamine,** retenţia de Na^+ în tubul proximal, stimulează centrul setei.

La nivel renal Ang II provoacă **vasoconstricţia arteriolei aferente şi a arteriolei eferente** (mai accentuată pe **arteriola eferentă),** reducerea fluxului plasmatic renal cu menţinerea ratei de filtrare glomerulară.

Aldosteronul este un hormon steroid sintetizat la nivel corticosuprarenal. Secreţia este stimulată de Ang II, K^+, ACTH şi inhibată de hormonul natriuretic atrial. La nivel renal, aldosteronul acţionează prin stimularea **Na^+-K^+-ATP-azei** de la nivelul membranei bazolaterale provocând reabsorbţia de Na^+, secreţia de K^+ şi de H^+ la nivelul tubului colector.

Prostaglandinele renale sunt acizi graşi nesaturaţi, derivaţi din acidul arahidonic prin intervenţia ciclooxigenazei. Prostaglandinele au atât proprietăţi vasodilatatoare, cât şi vasoconstrictoare. În condiţii normale fiziologice, prostaglandinele au efecte minime la nivel renal. În condiţii patofiziologice (hemoragie, insuficienţă cardiacă congestivă, depleţie de

volum), prostaglandinele vasodilatatorii (PGE_2, PGI_2) contracarează efectele angiotensinei II şi ale catecolaminelor. Tromboxanul A_2 are efect vasoconstrictor renal cu reducerea fluxului sangvin renal şi a ratei de filtrare glomerulară.

Eritropoietina este o glicoproteină sintetizată la adult la nivel renal (în proporţie de 90%) în celule peritubulare interstiţiale de la joncţiunea corticomedulară. Producţia extrarenală de eritropoietină este predominent hepatică. Sinteza este stimulată de hipoxia care rezultă din anemia sau ischemia rinichiului. Eritropoietina acţionează asupra unităţilor formatoare de colonii ("colony forming units" CFU) ale celulelor eritroide şi stimulează producţia de globule roşii de către măduvă. Eritropoietina stimulează de asemenea eliberarea de reticulocite în sânge. Producţia de eritropoetină este stimulată de unii factori: HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*), prostaglandine, vasopresină, radicali liberi de oxigen, androgeni. Antiinflamatoarele nesteroidiene blochează producţia de eritropoetină, de asemenea unele citokine (interleukina 1 şi factorul de necroză tumorală α) inhibă producţia de eritropoietină. Pe lângă rolul esenţial în eritropoieză, eritropoietina prezintă şi efecte pleiotrope, în principal de limitare a apoptozei în leziunile de ischemie-reperfuzie la nivel renal, miocardic şi cerebral.

Rinichiul joacă un rol esenţial în **transformarea vit. D în metaboliţi activi**. Vitamina D este metabolizată într-un prim timp la nivelul ficatului (25-hidroxi-vitamina D) şi din nou la rinichi în 1,25-dihidroxi-vitamina D. Acest metabolit este cel mai activ asupra absorbţiei intestinale de calciu.

Pe lângă numeroşii receptori pe care îi conţine pentru hormonul paratiroidian şi aldosteron, rinichiul participă de asemenea la degradarea a numeroşi hormoni polipeptidici (insulină, glucagon, gastrină, hormon paratiroidian). Nivelul plasmatic la unii din aceşti hormoni poate creşte în cursul insuficienţei renale, ca urmare a creşterii duratei lor de viaţă. Acest mecanism poate explica creşterea nivelului gastrinei în IRC sau diminuarea necesităţilor de insulină la diabetici când survine insuficienţa renală.

Bibliografie

- Reddy A. Essentials of renal physiology. East Hanover, College Book Publishers 1999.
- Schrier RW. Manual of Nephrology: Diagnosis and Therapy Lippincott, Philadelphia 2005
- Ursea N. Tratat de nefrologie. editia a II-a, Artprint, Bucuresti, 2006.

Figura 1. Secţiune prin rinichi

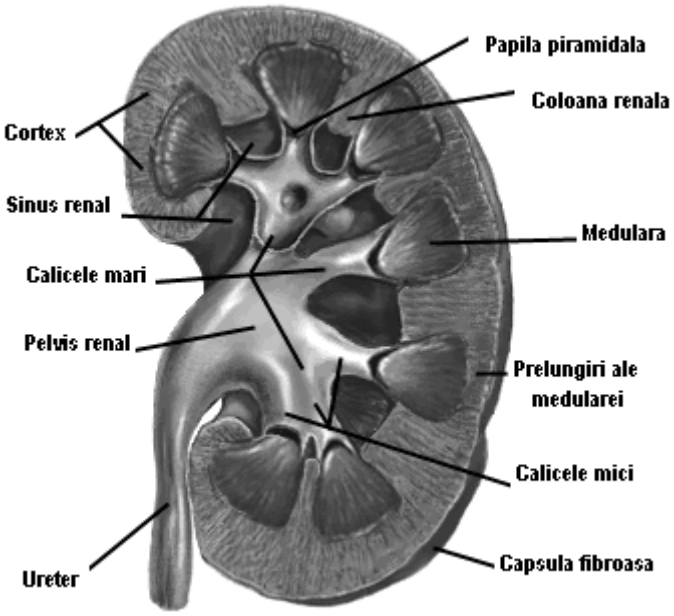
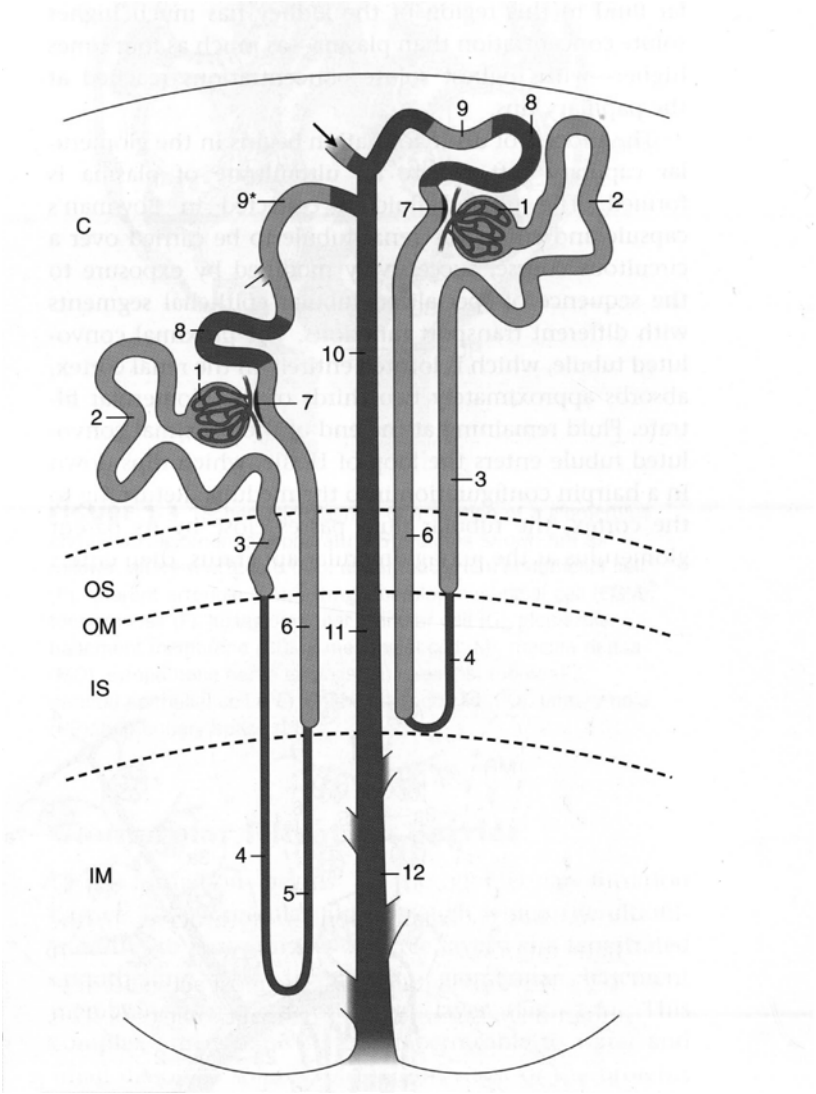
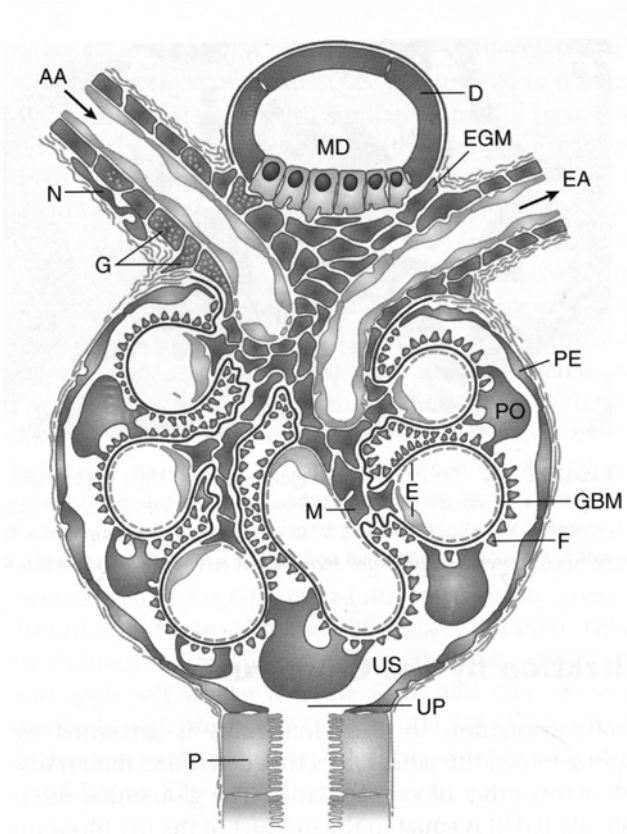


Figura 2. Structura nefronului



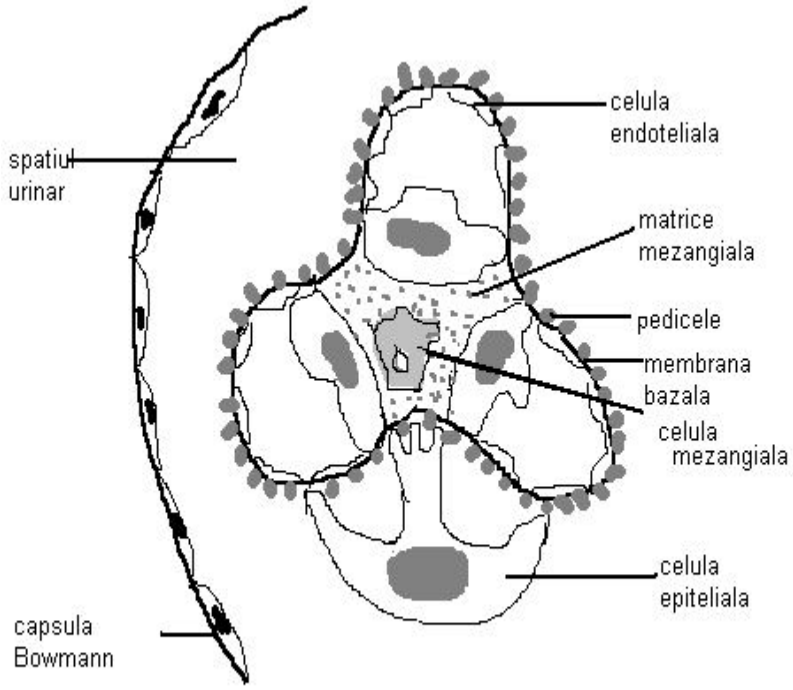
(1) glomerulul; (2) tubul contort proximal; (3) porţiunea dreaptă a tubului proximal; (4) porţiunea subţire a ramului descendent al ansei Henle; (5) porţiunea groasă a ansei Henle; (6) macula densa; (7) tubul contort distal; (8) tubul porţiunea de legătură; (10) tubul colector cortical; (10) tubul colector din medulara externă; (12) tubul colector din medulara internă

Figura 3. Corpusculul renal



AA – arteriola aferentă; D – tubul distal; E – celulă endotelială; EA – arteriola eferentă; EGM – celulă mezangială extraglomerulară; F – proces pediculat; G – celulă granulară juxtaglomerulară ; GBM – membrana bazală glomerulară; M – celulă mezangială; MD – macula densa; N – terminaţii nervoase simpatice; P – tubul proximal; PE – celulă epitelială parietală; PO – epiteliu podocitar; UP – polul urinar; US – spaţiul urinar

Figura 4. Glomerulul renal Malpighi



GLOMERUL NORMAL

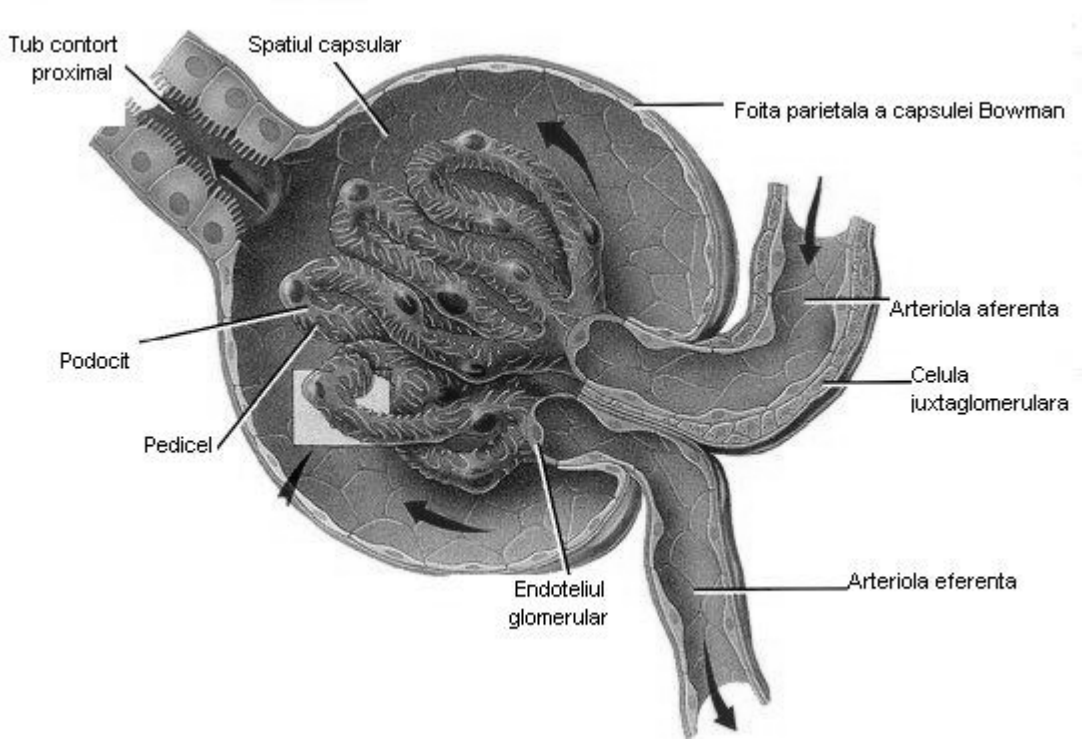


Figura 5. Bariera de filtrare glomerulară

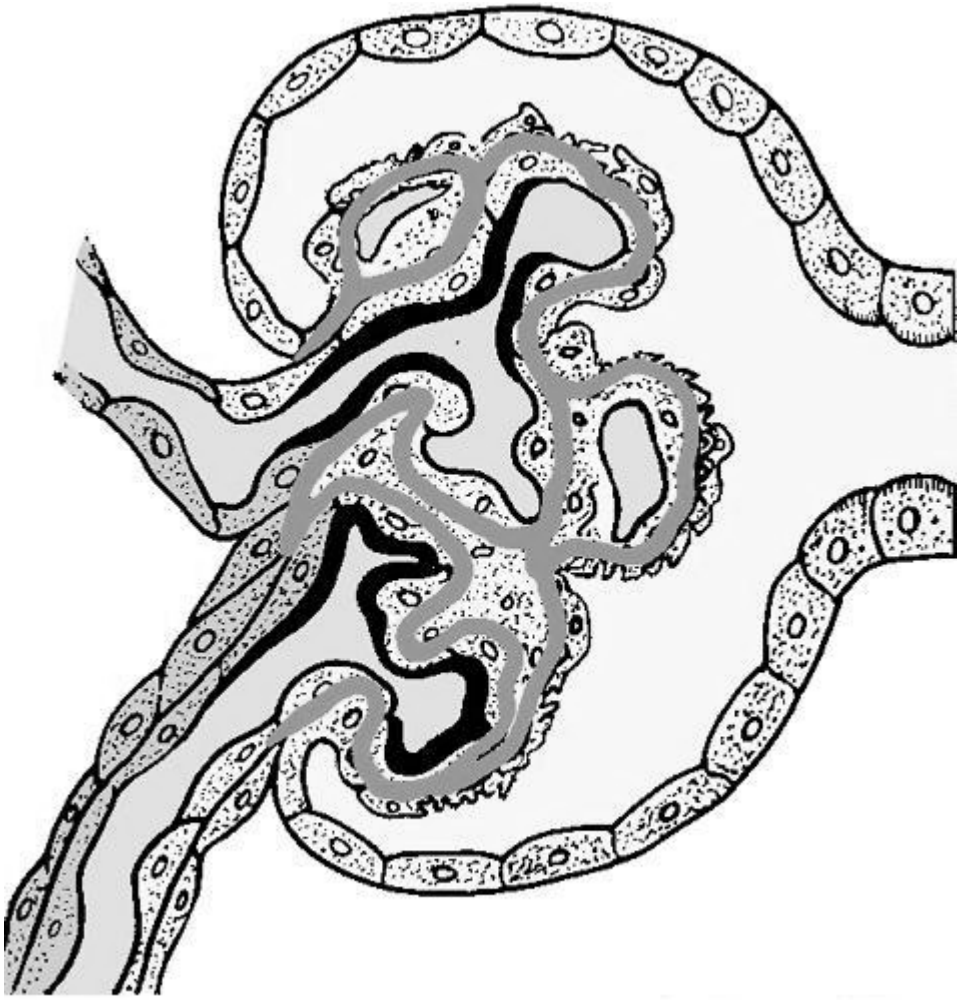
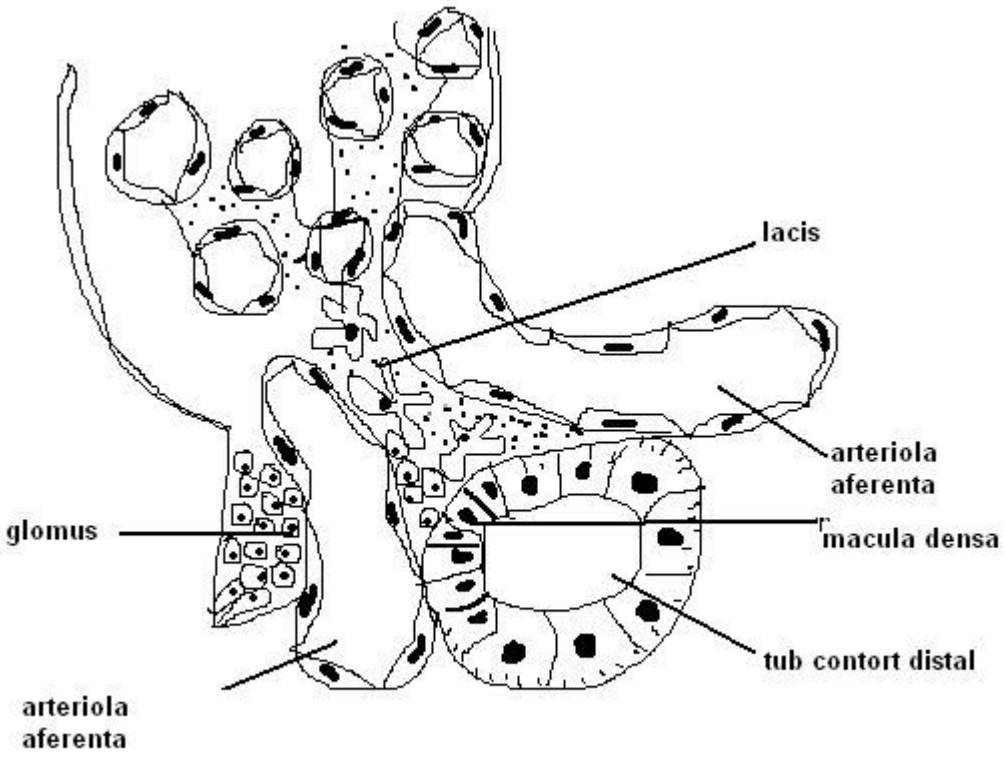


Figura 6. Aparatul juxtaglomerular



APARATUL JUXTA-GLOMERULAR

Figura 7. Vascularizaţia renală